

Review Artikel : Peran Faktor Transkripsi Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells (NF- κ B) Terhadap Sel Kanker Payudara

Adryan Fristiohady, Mini Bakti Ningsih, Fadhliyah Malik

Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kampus Hijau Bumi Tridharma, Anduonohu, Kec. Kambu, Kota Kendari, Sulawesi Tenggara 93232, Indonesia

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan jenis kanker dengan angka kejadian paling tinggi pada perempuan. Diperkirakan jumlah kasusnya lebih dari 1.000.000 per tahun. Berdasarkan estimasi International Agency for Research on Cancer, diperkirakan angka kejadian pada tahun 2020 adalah 1,15 juta kasus kanker payudara dengan lebih dari 400.000 kematian. Kanker payudara adalah penyakit yang ditandai adanya jaringan payudara yang tumbuh secara invasif sehingga dapat menyebabkan kematian. Aktivasi NF- κ B yang berlebihan dan dideregulasi menyebabkan inflamasi yang tidak terkontrol. Respon inflamasi sistemik dan teregulasi adalah bagian dari pertahanan tubuh terhadap cedera, infeksi dan penyakit. Sehingga menekan jalur aktivasi NF- κ B dan menekan NF- κ B adalah strategi yang menarik untuk pengembangan molekul anti-

inflamasi. Tujuan dan fokus dari penulisan artikel ini adalah untuk memberikan pemahaman mengenai peran NF- κ B dalam proses inflamasi tubuh sehingga dapat dilakukan studi lebih lanjut mengenai pengembangan molekul anti-inflamasi. Penulisan Review jurnal ini menggunakan studi pustaka tentang peran NF- κ B terhadap kanker payudara dengan melihat aktivitas proliferasi dan apoptosis secara *in vivo* dan *in vitro*.

Kata kunci : Kanker Payudara, Inflamasi, NF- κ B

Penulis Korespondensi :

Adryan Fristiohady

Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo

E-mail : adryanfristiohady@uho.ac.id

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit yang ditandai adanya jaringan yang tumbuh dengan sangat cepat dan sangat invasif sehingga dapat menyebabkan kematian (Jahya dan Putu., 2019). Kanker payudara merupakan jenis kanker dengan angka kejadian paling tinggi pada perempuan. Diperkirakan peningkatan jumlah kasusnya lebih dari 1.000.000 per tahun. Berdasarkan estimasi *International Agency for Research on Cancer*, diperkirakan pada tahun 2020 terdapat 1,15 juta kasus kanker payudara

dengan lebih dari 400.000 kematian (Sinthya dkk., 2019). Menurut Penelitian yang dilakukan oleh Bray dkk Tahun 2018 angka kejadian baru kanker payudara di Indonesia lebih dari 130.000 dengan jumlah kematian lebih dari 18.000 kasus tiap tahunnya (Bray dkk., 2018).

Nuclear factor κ B (NF- κ B) merupakan aktivator transkripsional gen respon inflamasi yang kuat (Ngo dkk., 2020). Aktivasi jalur NF- κ B mengarah ke beberapa respons fisiologis, misalnya

respon sel bertahan hidup atau proliferasi sel, respon inflamasi atau imun (Tran dkk., 2017). Pada tahun 1980 NF- κ B dalam bentuk molekulnya pertama kali ditemukan dan dikenalkan dengan fungsinya sebagai pengatur transkripsi gen immunoglobulin pada sel B. Untuk aktivasi ekspresi gen molekul NF- κ B secara sederhana yaitu melalui pembentukan dimer. Diketahui bahwa NF- κ B merupakan pada 5 jenis protein, yaitu p50, p52, p65 (Rel-A), Rel-B, dan c-Rel yang dapat berbentuk homodimer maupun heterodimer. Kemudian dimer yang terbentuk memisah dengan I- κ B inhibitor protein melalui jalur klasik. Selanjutnya I- κ B inhibitor protein masuk dalam nukleus (inti sel) dan berikatan dengan DNA. Jalur aktivasi ini terjadi sangat cepat dan merupakan respon akut (stress) akan adanya sinyal dalam sel yang kemudian dapat merusak DNA. Sehingga peningkatan aktivitas NF- κ B yang tidak normal tersebut mampu menyebabkan berbagai jenis kanker (Mutiah, 2015; CCRC UGM). Aktivasi NF- κ B yang berlebihan dan dideregulasi menyebabkan inflamasi yang tidak terkontrol. Respon inflamasi sistemik dan teregulasi adalah bagian dari pertahanan tubuh terhadap cedera, infeksi dan penyakit. Inhibisi/penekanan NF- κ B diketahui mampu meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap reaksi apoptosis pada kemoterapi dan radioterapi. Sehingga diketahui menekan

jalur aktivasi NF- κ B dan menekan NF- κ B merupakan strategi yang menarik untuk pengembangan suatu agen anti-inflamasi (Patwardhan dkk., 2016).

METODE PENELITIAN

Data yang digunakan dalam penulisan review jurnal ini dikumpulkan menggunakan metode studi pustaka, baik yang berasal dari pustaka primer maupun sekunder. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan instrument pencarian pustaka berbasis online seperti *Google*, *NCBI-PubMed*, *Google Scholar*, dan *Elsevier*. Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran pustaka terkait dengan “*breast cancer*”, “*NF- κ B breast cancer*”, dan “*NF- κ B inflammatory*” dan juga dalam bahasa indonesia yaitu “*aktivasi NF- κ B*”, *Nuclear factor κ B (NF- κ B) inflamasi* dan “*jalur NF- κ B*”. Pustaka yang sudah didapat kemudian disusun sesuai kerangka, data hubungan NF- κ B dengan kanker payudara dan penulisan review jurnal dilakukan sesuai format yang diberikan. Dari hasil studi literatur yang berasal dari tahun 2014-2020 diperoleh lebih dari 30 jurnal dan artikel yang memuat informasi mengenai hubungan ekspresi gen NF- κ B terhadap kanker payudara. Pembatasan referensi bertujuan untuk memberikan data yang terbaru, akurat dan terus berinovasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Nuclear factor kappa B (NF- κ B) atau Faktor nuklir kappa B merupakan molekul protein yang terletak dalam

sitoplasma sel dalam bentuk inaktif dan terikat dalam sel. Molekul ini menjalankan fungsinya untuk meregulasi inflamasi/pembengkakan, respons imunitas, penyembuhan terhadap luka, serta apoptosis dan fungsi sel (Supriono, 2018). NF- κ B merupakan kunci dari terjadinya transkripsi. Faktor ini menghubungkan inflamasi dengan kanker yang terlibat dalam tumorigenesis dari kanker payudara dan resistensi terapi endokrin. NF- κ B ini mampu membentuk kompleks faktor transkripsi yang bertindak sebagai integrator utama respon inflamasi pada penyakit *malignan* dan *non-malignan* (tumor dan kanker). Ketika NF- κ B teraktivasi maka akan mengikat urutan konsensus DNA (bagian: (5'-GGG[A/G]N[C/T]4CC-3')). Terdapat hubungan antara NF- κ B dan *hypoxia-inducible factors (HIFs)*. Berdasarkan penelitian Rey dkk Tahun 2017 fungsi Ekspresi gen NF- κ B proinflamasi akan menghilang karena teraktivasinya fungsi HIF-1 α secara *in vitro* pada pasien yang mengandung karsinoma payudara invasif, meskipun tidak ada inflamasi sistemik. Sehingga sebaliknya dengan hilangnya fungsi aktivasi NF- κ B akan mengganggu

induksi hipoksik sitokin proinflamasi, kadar protein HIF-1 α dan transaktivasi dalam sel dan jaringan tikus yang tidak ganas. Sehingga ini menjadi potensi pengembangan imunoterapi baru pada kanker payudara (Schito dan Rey., 2017).

NF- κ B mengatur lebih dari 500 gen yang terlibat dalam inflamasi, perubahan seluler, kelangsungan hidup, proliferasi, angiogenesis, invasi, dan metastasis. Aktivasi NF- κ B telah diamati pada kanker payudara dan beberapa jenis kanker lainnya, dan berhubungan dengan onkogenesis, kelangsungan hidup sel, proliferasi, angiogenesis, metastasis, dan resistensi kemoterapi dan radio terapi(Wang., 2014). Keluarga NF- κ B termasuk RelA (p65), c-Rel, RelB, p50 /10, p52/100 dan CD44 telah menjadi garis terdepan dalam penelitian kanker payudara. NF- κ B dapat memasuki nukleus (inti sel), berikatan dengan DNA dan mengaktifkan transkripsi gen targetnya. Aktivasi ekspresi CD44 dan NF- κ B berkorelasi dengan respons radiasi yang buruk dan menurunkan kelangsungan hidup pada pasien glioblastoma (Smith dkk., 2014).

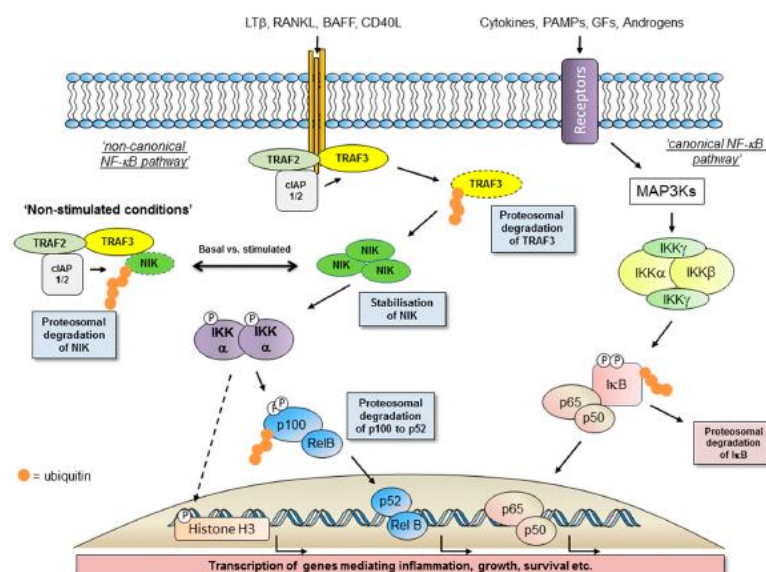
Tabel. 1 Jalur Persinyalan NF- κ B pada Kanker Payudara (Khongthong., 2019)

No.	Jenis	Definisi	Mekanisme
1.	Jalur Kanonikal	diinduksi oleh TNF- α , IL-1 dan rangsangan lainnya, dan kaskade yang bergantung IKK β	Aktivasi kaskade mengarah ke fosforilasi I κ B yang mengakibatkan degradasi oleh proteasom. Sehingga terbentuk kompleks NF- κ B dan memungkinkannya untuk pindah ke nukleus

2.	Jalur Non Kanonikal	diinduksi oleh rangsangan spesifik seperti lymphotoxin α dan merupakan kaskade yang tergantung IKK α	Aktivasi kaskade ini menghasilkan fosforilasi NIK, diikuti oleh fosforilasi IKK α dan fosforilasi berikutnya dari subunit p100 NF- κ B. Subunit ini kemudian diproses ke p52, yang mengarah pada aktivasi p52-RelB heterodimer. Heterodimer kemudian dapat mentranslokasi ke inti di mana ia mengontrol transkripsional pemrosesan gen targetnya.
----	---------------------	--	---

NF- κ B mengatur promosi dan progresi dalam siklus sel melalui regulasi gen-gen seperti cyclin D1, D2, D3 dan cyclin E, c-myc dan c-mycb yang berperan dalam siklus sel. Sehingga NF- κ B diduga berhubungan pula dengan aktivitas pRb melalui cyclin D1. Mekanisme anti-apoptosis NF- κ B menimbulkan konsep umum bahwa aktivasi NF κ B berperan terhadap resistensi apoptosis (Ratnasari dkk., 2016). Persinyalan NF-B digolongkan dalam jalur sel kanonikal (klasik) atau non-kanonikal (alternatif) melalui mobilisasi kedua kompleks heterodimer-homodimer. Aktivasi dan pembebasan protein NF- κ B terjadi secara

klasik sebagai respons terhadap sejumlah ligan ekstraseluler, serta agen yang menghasilkan respons kerusakan DNA, menghasilkan lokalisasi nuklir dimer protein pengikat DNA setelah disosiasi dari molekul I κ B. Penggambaran skema dari NF- κ B, *Nuclear inducing kinase (NIK)* dan *Inhibitory- κ B kinase (IKK)* α dan pensinyalan sel yang dimediasi IKK β yang mencakup kaskade NF- κ B non-kanonik, kaskade NF- κ B kanonik dan jalur-jalur NF- κ B yang bergantung pada IKK α dan potensial (mis., oleh garis putus-putus). Tabel 1 dan Gambar 1 menunjukkan jalur persinyalan NF- κ B dalam memediasi inflamasi (Paul., 2018).



Gambar 1. Pensinyalan NF- κ B pada Jalur Kanonikal dan Nonkanonikal (Paul., 2018)

Berdasarkan hasil pengumpulan data berdasarkan artikel dan jurnal, hubungan atau peran NF- κ B pada kanker payudara dapat terlihat pada Tabel 2.

Tabel. 2 Peran NF- κ B pada kanker payudara

No.	Mekanisme	Metode Pengujian	Lini sel	Hasil dan Pembahasan	Sumber
1.	Infeksi Reovirus	<i>Reovirus apoptotic assays, Microarray analysis dan Q-PCR</i>	HTB133, 132, 130 dan MCF7	Faktor transkripsi nuklir faktor-kappa B (NF- κ B) terbukti menginduksi apoptosis oleh reovirus strain tipe 3 Abney dalam garis sel karsinoma serviks Hela.	Thirukku maran dkk., 2017
2.	Aktivasi NF- κ B dan C-Myc.	<i>Western blot analysis dan Cell proliferation assays</i>	MCF10A, MCF7, T47D, MDA-MB-231, MDA-MB-435, MDA-MB-468	C-myc dan NF- κ B mengurangi ekspresi pri-miR-196a. C-Myc menghambat ekspresi mikroRNA melalui: (1) C-myc berikatan dengan promotor gen miRNA dan mampu menghambat faktor transkripsi transkrip pri-miRNAs; (2) C-myc mampu menghambat pada pemrosesan miRNA dengan transkripsi; (3) faktor transkripsi onkogenik-C-Myc menghambat ekspresi dari miR onkogenik yang biasanya terlibat dalam kanker, penyakit terkait inflamasi dan autoimun.	Yuan dkk, 2016
3.	Interaksi lnc-SLC4A1-1 dengan NF- κ B	<i>MTT assay, dan Western blotting</i>	MCF10A, MCF-7 and MDA-MB-231	Aktivasi NF- κ B dapat mengatur ekspresi dari kelompok Bcl-2 untuk menginduksi apoptosis sel. Khususnya, aktivasi dari NF- κ B dilaporkan memainkan peran kunci dalam proliferasi dan apoptosis sel pada kanker payudara manusia. lnc-SLC4A1-1 menginduksi overekspresi CXCL8, sementara antagonis NF- κ B menghambat ekspresi CXCL8, menyarankan lnc-SLC4A-1 dapat mengaktifkan CXCL8 tergantung-NF- κ B. Hal ini merupakan overekspresi yang menginduksi kanker payudara.	Yi dkk, 2019
4.	NF- κ B dan Inhibitory a I- κ B juga Hubungan SNP dan NF- κ B	Desain studi kasus-kontrol,	-	Ketidakseimbangan pada jalur NF- κ B-I κ B adalah kunci terhadap inflamasi dan respon imunitas yang tidak teratur, serta perkembangan kanker, termasuk kanker payudara. <i>Uptake</i> NF- κ B	Ghali, 2018

				pada SNP memengaruhi risiko kanker payudara dengan mengubah pengikatan NF-κB pada targetnya, termasuk Era dan elemen kaskade pensinyalan. Hasilnya menunjukkan bahwa varian alelik pada gen NF-κB1 mampu mempengaruhi hasil kanker payudara. Sejak status HER2 / ER, triple negative, dan hormonal yang berpotensi metastasis.	
5.	Ekspresi MMP9	<i>RT-PCR, Western blotting analysis</i>	MTT	Aktivasi keterlibatan jalur NF-κB teraktivasi dalam upregulasi ekspresi MMP-9, analisis promotor proksimal gen MMP-9. Promotor proksimal MMP-9 diatur melalui area pengikatan NF-κB yang terletak pada hulu dari area awal transkripsi. Secara keseluruhan, terdapat hasil yang disarankan bahwa AGEs meningkatkan aktivitas promotor proksimal MMP-9 melalui aktivasi NF-κB jalur klasik.	Lee dkk, 2018
6.	Knockdown IKKε	<i>Western blotting analysis</i>	-	IKKε berperan sebagai onkogen pada kanker payudara. IKKε dihipotesiskan mengatur pensinyalan NF-κB klasik atau alternatif untuk mengendalikan beragam fungsi onkogenik di TNBC. Ekspresi vektor dan gangguan RNA digunakan untuk menyelidiki peran fungsional IKKε dalam sel-sel kanker payudara triple-negatif. Data yang didapatkan menunjukkan bahwa kadar protein p52 dan aktivitas mengikat berbanding terbalik dengan IKK.	House, 2018
7.	Faktor diferensiasi osteoblas	<i>Western blot analysis</i>	-	Tingkat ekspresi NF-κB yang tinggi tampaknya terkait dengan infiltrasi karsinoma payudara yang berdiferensiasi dengan buruk. Ekspresi molekul tersebut mampu menginduksi diferensiasi osteoblastik dari sel punca mesenchimal selama metabolisme.	Scimeca, 2018
8.	Respon antivirus	<i>Western blot dan Chromatin</i>	MDA MB 231, dan HER2+	Pensinyalan NF-κB penting dalam perkembangan kanker. KKE memiliki beragam fungsi, dari	House, 2018

		<i>immunoprecipitation-qPCR (ChIP-qPCR) assay</i>		mengaktifkan IRF3 dan IRF7 sebagai bagian dari respon anti-virus. Kinase ini juga telah terbukti mengaktifkan pensinyalan NF-κB kanonikal dengan memfosforilasi subunit RelA/p65 secara langsung. IKKε merupakan onkogen pada kanker payudara dengan ekspresi konstitutif pada beberapa lini sel kanker payudara dan sampel pasien.	
9.	NF-κBA dan NF-κB	-	-	Kesebelas jalur NF-κB terkait gen diklasifikasikan menjadi dua kategori: satu terdiri dari NF-κB1, NF-κB2, REL, RELA dan RELB (NF-κB jalur gen) dan yang lainnya terdiri dari SP1, STAT3, TBP, FOXC1, IRF1 dan TP53 (gen pengatur gen jalur NF-κB). Hubungannya adalah Multiple myeloma yang merupakan malignansi hematologis diatur oleh transaktivasi Sp1, Jalur NF-κB, downregulasi Sp1 dan RelA menginduksi regresi tumor. Tersupresinya aktivitas Sp1 akan mengganggu interaksi fisik Sp1/RelA, sehingga menurunkan jalur NF-κB	Kim dkk, 2016
10.	NF-κB dan BCL-2	<i>flow cytometry</i>	MCF-7	Induksi faktor antiapoptosis diketahui sebagai salah satu mekanisme utama yang melibatkan NF-κB dalam resistensi sel kanker terhadap terapi. Induksi NF-κB mengatur anggota keluarga BCL-2 dan anggota keluarga IAP yang menjembatani jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik. Selain itu, NF-κB mengatur survivin, yang diekspresikan dalam beberapa tipe kanker dan dianggap sebagai indikator resistensi pengobatan dan salah satu target terapi dalam pengobatan kanker.	Tyagi dkk, 2019

NF-κB terbukti mempromosikan transkripsi dalam regulasi invasi kanker dan proliferasinya, termasuk sitokin,

kemokin, sel molekul adhesi dan enzim pro-inflamasi yang diinduksi. Juga, NF-κB dikatakan sebagai penanda yang berguna

transformasi epitel-mesenkim (EMT) dan invasi pada kanker payudara (Arora., 2014). Mekanisme dalam aktivasi NF- κ B dipaparkan dalam bentuk penghambatan proliferasi sel dan induksi apoptosis sel. Gangguan pada Apoptosis melibatkan banyak protein, salah satunya adalah molekul protein NF- κ B. NF- κ B termasuk dalam keluarga faktor transkripsi yang memiliki jangkauan spektrum kerja yang luas, yakni mampu menginduksi pertahanan sel, proliferasi/pertumbuhan sel serta berperan dalam regulasi sistem imunitas dan respons inflamasi. Aktivasinya pada sel normal akan menjalankan aktivitas dalam penghambatan apoptosis sel melalui jalur mitokondria atau reseptor kematian. NF- κ B menginduksi ekspresi inhibitors of apoptosis (IAPs) dan juga dari keluarga anti-apoptosis BCL2. NF- κ B pun mampu melakukan interferensi terhadap pada aktivitas transkripsional p53 dengan cara peningkatan gen antiapoptosis dan supresi p53 sehingga menghambat proses apoptosis yang diinduksi oleh p53 (Ratnasari dkk., 2016). Strategi dalam pengembangan molekul antiinflamasi ini adalah dengan peningkatan sensitasi CSC (*Cancer Stem Cell*) terhadap pengobatan endokrin dengan cara menghambat jalur seperti NF- κ B dan BCL-2 karena keluarga BCL-2 dideregulasi dalam kanker payudara dan meningkatkan resistensi obat (Ghasemi., 2019). Penargetan resistensi dimaksudkan untuk

meningkatkan respons terhadap pengobatan dengan agen penargetan yang sama (misal HER2) (D'Amato., 2015). Down-regulasi NF- κ B menghasilkan ekspresi COX-2 yang terhambat, cyclin D1, pro-MMP2, dan MMP9 (Ghasemi dkk., 2019). Sehingga dengan penargetan gen yang diinduksi oleh aktivasi NF- κ B, atau inaktivasi jalur NF- κ B dapat berfungsi. sebagai target terapeutik untuk pengobatan Kanker Payudara (Arora., 2014).

KESIMPULAN

Faktor Nuklir Kappa B (NF- κ B) memiliki fungsi dalam respon seluler terhadap berbagai rangsangan seperti stress, sitokin, dan lainnya. NF- κ B berperan sebagai penanda respon imun terhadap infeksi baik itu virus, iradiasi UV, bakteri, bahkan LDL yang telah teroksidasi. Overekspresi dan downregulasi dari NF- κ B memiliki hubungan dengan mekanisme terjadinya kanker payudara. Sehingga diharapkan pengembangan suatu inhibitor terhadap NF- κ B yang dapat digunakan sebagai terapi baru terhadap kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Arora, Ritu., Clayton Yates , Bernard D. Gary , Steven McClellan , Ming Tan , Yaguang Xi , Eddie Reed , Gary A. Piazza1 , Laurie B. Owen , Windy Dean-Colom., 2014., Panepoxydone Targets NF- κ B and FOXM1 to Inhibit Proliferation, Induce Apoptosis and Reverse Epithelial to Mesenchymal

- Transition in Breast Cancer., *PLOS ONE*.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- Cătană, C., Calin, G. A., & Neagoe, I. (2015). *Inflamma-miRs in Aging and Breast Cancer: Are They Reliable Players? Frontiers in Medicine*, 2. doi:10.3389/fmed.2015.00085.
- D'Amato., Lucia Raimondo , Luigi Formisano, Mario Giuliano, Sabino De Placido, Roberta Rosa , Roberto Bianco 2015., Mechanisms of lapatinib resistance in HER2-driven breast cancer., *Cancer Treatment Reviews*.
- Ghali, R. M., Mahjoub, S., Zaied, S., Bhiri, H., Bahia, W., Mahjoub, T., & Almawi, W. Y. (2018). Association of Genetic Variants in NF- κ B with Susceptibility to Breast Cancer: a Case Control Study. *Pathology & Oncology Research*. doi:10.1007/s12253-018-0452-2.
- Ghasemi, F., Shafiee, M., Banikazemi, Z., Pourhanifeh, M. H., Khanbabaei, H., Shamshirian, A., ... Mirzaei, H. (2019). Curcumin inhibits NF- κ B and Wnt/ β -catenin pathways in cervical cancer cells. *Pathology - Research and Practice*, 152556. doi:10.1016/j.prp.2019.152556.
- Ghasemia, Parisa Zia Sarabib, Seyyed Shamsadin Atharic, Abdolreza Esmaeilzadeh., 2019., Therapeutics strategies against cancer stem cell in breast cancer., *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*.
- House, Valentina Grajales, Michelle Ozaki, Elizabeth Jordan, Helmae Wubneh, Danielle C. Kimble, Jana M. James, Marianne K. Kim and Christina M. Annunziat. 2018. IKK ϵ cooperates with either MEK or non-canonical NF- κ B driving growth of triple-negative breast cancer cells in different contexts. *BMC Cancer*.
- House, Valentina Grajales, Michelle Ozaki, Elizabeth Jordan, Helmae Wubneh, Danielle Kimble, Marianne Kim and Christina M. Annunziata. 2018. Abstract 5470: IKK-epsilon supports anchorage independent growth via alternative NF- κ B signaling in triple-negative breast cancer. *Molecular and Cellular Biology / Genetics*. <https://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?p=1352> di Akses pada 9 Desember 2020.
- Jahya A. dan Putu Anda Tusta Adi. 2020. Evaluasi Penggunaan Totally Implantable Venous Access Port Untuk Kemoterapi Pada Pasien Kanker Payudara Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Tahun 2016. *Jurnal Medika Udayana*.
- Khongthong, P., Antonia K Roseweir dan Joanne Edwards. The NF-KB pathway and endocrine therapy resistance in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*.
- Kim, Hae Hyun Jung, SoominAhn, SooYoun Bae, Se Kyung Lee, SeokWon Kim Jeong Eon Lee, Seok Jin Nam, Jin SeokAh, Yung-Hyuck Im& Yeon Hee Park. 2016. The relationship between nuclear factor (NF)- κ B family gene expression and prognosis in triplenegative breast cancer (TNBC) patients receiving adjuvant doxorubicin treatment. *Scientific Reports*.
- Lee, K. J., Yoo, J. W., Kim, Y. K., Choi, J. H., Ha, T.-Y., & Gil, M. 2018. Advanced glycation end products promote triple negative breast cancer cells via ERK and NF- κ B pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 495(3), 2195–2201. doi:10.1016/j.bbrc.2017.11.182.
- Mutiah, Roihatul. 2015. Evidence Based Kurkumin Dari Tanaman Kunyit (Curcuma Longa) Sebagai Terapi Kanker Pada Pengobatan Modern. *Jurnal Farma Sains*.
- Ngo, Kim., Kensei Kishimoto, Jeremy Davis-Turak, Aditya Pimplaskar, Zhang Cheng, Roberto Spreafico, Emily Y. Chen, Amy Tam, Gourisankar Ghosh, Simon Mitchell, and Alexander Hoffmann. 2020. Dissecting the Regulatory Strategies of NF- κ B RelA Target Genes in the Inflammatory

- Response Reveals Differential Transactivation Logics. *Cell Reports*.
- Patwardhan, R. S., Sharma, D., Thoh, M., Checker, R., & Sandur, S. K. (2016). Baicalein exhibits anti-inflammatory effects via inhibition of NF- κ B transactivation. *Biochemical Pharmacology*. 108, 75–89. doi:10.1016/j.bcp.2016.03.013.
- Paul, A., Edwards, J., Pepper, C., & Mackay, S. (2018). Inhibitory- κ B Kinase (IKK) α and Nuclear Factor- κ B (NF κ B)-Inducing Kinase (NIK) as Anti-Cancer Drug Targets. *Cells*. 7(10), 176. doi:10.3390/cells7100176.
- Ratnasari, Afif., Hariyono Winarto, Sigit Purbadi, Sri M. Sekarutami, Bambang Sutrisna., 2016., Hubungan Ekspresi NF κ B dengan Respons Radiasi Kanker Serviks Stadium Lokal Lanjut., *eJKI*.
- Sari, 2018. Apoptosis: Mekanisme Molekuler Kematian Sel. *Jurnal Unsiyah*.
- Schito, L., & Rey, S. (2017). Hypoxic pathobiology of breast cancer metastasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 1868(1), 239–245. doi:10.1016/j.bbcan.2017.05.004.
- Scimeca, M., Antonacci, C., Toschi, N., Giannini, E., Bonfiglio, R., Buonomo, C. O. Bonanno, E. (2018). Breast Osteoblast-like Cells: A Reliable Early Marker for Bone Metastases From Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 18(4), e659–e669. doi:10.1016/j.clbc.2017.11.020
- Shannon M. Smith, Yi Lisa Lyu , Li Cai. 2014. NF- κ B Affects Proliferation and Invasiveness of Breast Cancer Cells by Regulating CD44 Expression. *Plos One*.
- Sinthya., Henny. Diny Atrizka, Nurmaizar Nilawati Siregar. 2019. Hopelessness Ditinjau Dari Kepuasan Hidup Pada Pasien Kanker Payudara Di Rsud Arifin Achmad Provinsi Riau. *Jurnal Psikologi Talenta*. Vol. 5 No. 1.
- Supriono , Bogi Pratomo , Dedy Indra Praja. 2018. Pengaruh Kurkumin Terhadap Kadar NF- κ B dan Derajat Fibrosis Hati pada Tikus Fibrosis Hati. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*.
- Thirukkumaran, Zhong-Qiao Shi , Ponnampalam Thirukkumaran Joanne Luider, Karen Kopciuk, Jason Spurrel, Kate Elzinga dan Don Morris. 2017. PUMA and NF- κ B Are Cell Signaling Predictors of Reovirus Oncolysis of Breast Cancer. *Plos One*.
- Tran, Q. T. N., Wong, W. S. F., & Chai, C. L. L. (2017). Labdane diterpenoids as potential anti-inflammatory agents. *Pharmacological Research*. 124. 43–63. doi:10.1016/j.phrs.2017.07.019.
- Tyagi, M., & Patro, B. S. (2019). *Salinomycin reduces growth, proliferation and metastasis of cisplatin resistant breast cancer cells via NF- κ B deregulation*. *Toxicology in Vitro*. doi:10.1016/j.tiv.2019.05.004
- Wang, W., Nag, S., & Zhang, R. (2014). Targeting the NF κ B Signaling Pathways for Breast Cancer Prevention and Therapy. *Current Medicinal Chemistry*. 264–289. doi:10.2174/0929867321666141106124315.
- Yi, Xiaoqing Zhou, Kai Sang, Xuchen Huang, Jian Zhou & Lan Ge. 2019. Activation of lncRNA lnc-SLC4A1-1 induced by H3K27 acetylation promotes the development of breast cancer via activating CXCL8 and NF- κ B pathway. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*.
- Yuan, Durkeshwari Anbalagan, Lay Hoon Lee, Ramar Perumal Samy, Muthu K. Shanmugam. Alan Prem Kumar Gautam Sethi, Peter E. Lobie, and Lina H. K. Lim. 2016. ANXA1 inhibits miRNA-196a in a negative feedback loop through NF- κ B and c-Myc to reduce breast cancer proliferation. *Oncotarget*.